

IMMUNOMODULATORISTEN LÄÄKKEIDEN SIETO JA TEHO MS-TAUDIN HOIDOSSA

Reetta Wiena
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Joulukuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

WIENA REETTA: IMMUNOMODULATORISTEN LÄÄKKEIDEN SIETO JA TEHO MS-TAUDIN HOIDOSSA

Kirjallinen työ, 28 s.
Ohjaajat Marja-Liisa Sumelahti ja Laura Juutinen

Joulukuu 2017

Avainsanat: demyelinisaatio, neurodegeneraatio, inflammaatio, patofysiologia, McDonaldin kriteerit, biologiset lääkkeet

MS-taudin hoidossa on käytettävissä useita vaikutusmekanismiltaan erilaisia immunomodulatorisia lääkkeitä, jotka hidastavat taudin etenemistä ja pahenemisvaiheiden ilmaantumista. MS-taudin kliiniset fenotyypit vaihtelevat, ja niistä yleisin on aaltomaisesti etenevä tautimuoto (RRMS).

Viiden vuoden retrospektiivisen seurantatutkimuksen tarkoituksena oli selvittää immunomodulatoristen lääkkeiden sietoa ja tehoa Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuonna 2010 diagnosoiduilla MS-potilailla. Lääkkeiden vaikutusta toimintakykyyn arvioitiin hoitavan lääkärin määrittämällä EDSS-pisteillä. Aineistosta kerättiin lisäksi lääkkeen vaihtoon tai lopetukseen johtaneet syyt, joiden perusteella arvioitiin lääkkeiden siedettävyyttä. Lisäksi tutkittiin lääkevaihdoista aiheutuneiden taukojen vaikutusta MS-potilaiden toimintakykyyn.

Tutkimuksen tärkein havainto oli keskimääräinen EDSS-pisteiden 5 % lasku viiden vuoden seurannassa. Yleisin syy lääkkeen vaihdolle oli tehottomuus. Myöskään lääkevaihtojen aiheuttamilla tauoilla ei näyttänyt olevan vaikutusta potilaiden toimintakykyyn.

Tutkimuksen tulokset ovat linjassa muun kirjallisuuden kanssa. MS-taudin hoidossa jatkotutkimukset ovat aiheellisia, koska tarvitaan tietoa taudin ennustekijöistä ja tekijöistä, jotka parantavat hoidon yksilöllistä suunnittelua.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO

1.1 MS-TAUDIN MÄÄRITELMÄ JA TUTKIMUKSEN TARKOITUS	4
1.2 MS-TAUDIN JA ERI TAUTIMUOTOJEN DIAGNOOSI JA PIIRTEET	
1.2.1 MS-TAUDIN DIAGNOOSI	4
1.2.2 AALTOMAISESTI ETENEVÄ MULTIPPELI SKLEROOSI	6
1.2.3 TOISSIJAISESTI ETENEVÄ MULTIPPELI SKLEROOSI	6
1.2.4 ENSISIJAISESTI ETENEVÄ MULTIPPELI SKLEROOSI	7
1.2.5 KLIINISESTI ERIYTYNYT OIREYHTYMÄ	7
1.2.6 RADIOLOGISESTI ERIYTYNYT OIREYHTYMÄ	7
1.3 MS-TAUDIN PATOFYSIOLOGIA	7
1.4 MS-TAUDIN IMMUNOMODULATORINEN HOITO VUONNA 2010	9
1.4.1 BEETAINTERFERONI	9
1.4.2 GLATIRAMEERIASETAATTI	10
1.4.3 TERIFLUNOMIDI	11
1.4.4 DIMETYYLIFUMARAATTI	11
1.4.5 FINGOLIMODI	12
1.4.6 NATALITSUMABI	13
1.4.7 ALEMTUTSUMABI	13
1.4.8 MITOKSANTRONI	14

2. TUTKIMUSMETODI

2.1 AINEISTO	15
2.2 MENETELMÄT	15

3. TULOKSET

3.1 AINEISTON VALINTA JA KUVAUS	16
3.2 AINEISTOSSA KÄYTETYT LÄÄKKEET	18
3.3 IMMUNOMODULATORISTEN LÄÄKKEIDEN LOPETUKSEN SYYT SEKÄ VAIKUTUS TOIMINTAKYKYYN	19

4. POHDINTA

5. LÄHTEET

1. JOHDANTO

1.1 MS-taudin määritelmä ja tutkimuksen tarkoitus

MS-tauti eli multippeliskleroosi on etenevä keskushermoston sairaus, jonka patofysiologisiin prosesseihin kuuluvat inflammaatio, demyelinisaatio, remyelinisaatio, neurodegeneraatio sekä aivojen, selkäytimen tai näköhermon gliasolujen arpeutuminen (Lassmann ym. 2007). Taudin kulku muodostuu akuuteista neurologisista oireista eli relapseista, elpymisvaiheista eli remissioista sekä progressiosta (a. Confavreux ym. 2006, Tullman ym. 2013). Progressiolla tarkoitetaan palautumatonta oireiden pahenemista ja etenemistä. Varhaisen puhkeamisen vuoksi MS-tauti heikentää työikäisten potilaiden työkykyä ja aiheuttaa lisäksi merkittävän sosiaalisen taakan (Kidd ym. 2017). MS-tautiin ei ole olemassa parannuskeinoa, mutta taudinkulkuun pyritään vaikuttamaan immunomodulatorisilla lääkkeillä (Clyde, 2010). Työkyvyttömyys ja lääkehoidot lisäävät myös yhteiskunnan kustannuspaineita (Blozik ym. 2017). Optimaalisten hoitotulosten saavuttamiseksi potilaiden adherenssi eli hoitoon sitoutuminen on avainasemassa (Bandari ym. 2012).

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää immunomodulatoristen lääkkeiden sietoa ja vaikutuksia ennusteeseen EDSS-pistein arvioituna. Lisäksi selvitetään lääkkeen lopetukseen johtavia syitä sekä lääkeryhmien siedettävyyden välisiä eroja.

1.2 MS-taudin ja eri tautimuotojen diagnoosi ja piirteet

1.2.1 MS-taudin diagnoosi

MS-taudin diagnoosi perustuu oirekuvaan yhdessä magneetti- ja selkäydinnestetutkimuksen kanssa vuoden 2010 McDonaldin kriteerien mukaisesti. Potilaalla tulee olla vähintään kaksi erillistä oirejaksoa ja kliinistä keskushermostovauriolöydöstä sekä muutoksia magneettikuvassa ja likvortutkimuksessa. (Polman ym. 2011). Jos keskushermostovaurioon viittaavia kliinisiä löydöksiä on vain yksi, on magneettikuvassa osoitettava vaurion paikallinen hajapesäkkeisyys. T2-painotteisia muutoksia on oltava vähintään kahdessa seuraavista alueista: periventrikulaarinen, jukstakortikaalinen, infratentoriaalinen tai selkäydin. Toiseen keskushermostoalueen vaurioon viittaava uusi oirejakso korvaa magneettitutkimuksessa vaadittavat T2-leesiöt. Aivorunko- tai

selkäydintason oireet sulkevat pois samojen alueiden magneettikuvamuutokset diagnostiikassa. (Polman ym. 2011)

Mikäli oirejaksoja on vain yksi, mutta kliinisiä löydöksiä vähintään kaksi, on magneettikuvasta osoitettava ajallinen hajapesäkkeisyys. Ajallisen hajapesäkkeisyyden kriteerit ovat vähintään yksi tehostumaton leesio yhdessä gadolinium-tehosteisen leesion kanssa samanaikaisesti. Toisaalta myös aikaisintaan 30 päivän päästä ilmaantuvat uudet T2-painotteiset leesiöt, gadolinium-tehosteiset leesiöt tai kliiniset oirejaksot todistavat ajallisen hajapesäkkeisyyden. (Polman ym. 2011)

Yksi oirejakso ja yksi kliininen löydös vaatii diagnoosin tueksi hajapesäkkeisyyden osoittamisen paikallisesti tai ajallisesti. Primaaristi progressiiviseen MS-tautiin viittaava oirekuva vahvistetaan vähintään kahdella seuraavista kolmesta kriteeristä: 1. Hajapesäkkeisyys todetaan vähintään yhdellä T2-muutoksella periventrikulaarisella, jukstakortikaalisella tai infratentoriaalisella alueella. 2. Hajapesäkkeisyys todetaan vähintään kahdella selkäydintason muutoksella tai 3. Likvorinäyte on positiivinen. (Polman ym. 2011)

Patologisten tutkimusten perusteella MS-taudin on todettu olevan yksittäinen sairaus, jonka kliiniset fenotyypit vaihtelevat (Lassmann ym. 2007). Vuonna 2014 tehdyssä katsauksessa (Lublin ym. 2013) havaittiin, että MS-taudin diagnostiikassa ja seurannassa olisi huomioitava paremmin taudin erilaiset fenotyypit, ja että taudin kulkua olisi seurattava vuosittain. Taudin progressiivisessa vaiheessa olevien potilaiden seurannan tiheydestä ei ollut yksimielisyyttä tutkimusryhmässä. Erityisesti uusien T2-painotteisten leesioiden havaitsemisessa säännölliset magneettikuvat ovat välttämättömiä. T2-painotteiset sekä gadolinium-tehosteiset muutokset magneettikuvassa ovat edelleen diagnostiikan kulmakiviä, mutta tulevaisuudessa OCT-kuvaus (*optical coherence tomography*) voisi olla yksi aivokudoksen tuhoutumisen mittari. Tutkijat suosittelivat myös, että termistä radiologisesti eriytnyt oireyhtymä, joka esitellään myöhemmin, luovuttaisiin kokonaan. Syynä tähän oli kliinisesti havaittavien oireiden puuttuminen. Sen sijaan tutkijoiden mielestä myöhemmin esiteltävä kliinisesti eriytnyt oireyhtymä tulisi sisällyttää MS-taudin fenotyyppien spektriin, sillä suuri osa potilaista täyttää MS-taudin kriteerit tulevaisuudessa.

1.2.2 Aaltomaisesti etenevä multippeli skleroosi

Relapsoivan-remittoivan (RRMS) eli aaltomaisesti etenevän MS-taudin tyypillisiä piirteitä ovat akuutit pahenemisvaiheet eli relapsit sekä näiden väliin sijoittuvat kliinisesti stabiilit ajanjaksot, remissiot. Tyypillisimpiä sairauden alkuvaiheen relapsien oireita ovat näköhermon tulehdus, kaksoiskuvat tai tunto-oireet (Airas, 2009). Pahenemisvaiheet palautuvat usein joko täydellisesti tai osittain. Pahenemisvaiheet määritellään potilaan kertoman oirekuvan sekä demyelinisoivan inflammaation perusteella. Oireiden on täytynyt kestää vähintään vuorokauden, eikä niihin saa liittyä kuumetta tai infektiota. (Polman ym. 2011).

RRMS-taudissa keskushermostoon kehittyy uusia leesioita, jotka korreloivat pahenemisvaiheiden määrään sekä vakavuusasteeseen (Confavreux ym. 2000). Demyelinisaatioplakkeja esiintyy sekä harmaassa että valkoisessa aineessa taudin kaikissa vaiheissa, mutta muutokset voivat olla erilaisia eri vaiheissa (Lassmann ym. 2007). Toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla voi esimerkiksi olla klassisia aktiivisia, hitaasti laajenevia ja inaktiivisia leesioita sekä remyelinisoituneita varjoplakkeja. Taudin eteneminen, plakkien muodostumisnopeus sekä remyelinisaatio määrittävät leesioiden tyypin. (Lassmann ym. 2012). On havaittu, että aksonivauriot ovat laajoja jo aaltomaisesti etenevän MS-taudin alkuvaiheessa (Kornek ym. 2000).

1.2.3 Toissijaisesti etenevä multippeli skleroosi

Toissijaisesti etenevä eli sekundaarisesti progressiivinen MS-tauti (SPMS) todetaan 40 %:lla RRMS-potilaista 20 vuoteen mennessä taudin puhkeamisesta (Rovaris ym 2006). Taudinkuvan muuttuminen aaltomaisesti etenevästä toissijaisesti eteneväksi todetaan yleensä retrospektiivisesti (Sand ym. 2014).

Toissijaisesti etenevässä MS-taudissa neurologiset oireet eivät palaudu, ja sairaus etenee ilman remissioita. Varhaisen aaltomaisesti etenevän sekä toissijaisesti etenevän MS-taudin patologiset muutokset ovat samankaltaisia, mutta muutosten laajuus kasvaa toissijaisesti etenevässä muodossa, ja kortikaaliset leesiot ovat tyypillisempiä. (Kutzelnigg ym. 2005). Sekundaarinen progressio tapahtuu yleensä 35–50 vuoden iässä, joka on myös ensisijaisesti etenevän MS-taudin tyypillinen puhkeamisajankohta (b. Confavreux ym. 2006).

1.2.4 Ensisijaisesti etenevä multipple skleroosi

Primaaristi progressiivinen eli ensisijaisesti etenevä MS-tauti (PPMS) etenee taudin puhkeamisen jälkeen ilman elpymisvaiheita. PPMS diagnosoidaan, jos tauti on edennyt vuoden ajan, ja jos potilas täyttää kaksi seuraavista kriteereistä: 1. Havaitaan vähintään yhteen T2-leesioon perustuva aivojen paikallinen hajapesäkkeisyys periventrikulaarisella, jukstakortikaalisella tai infratentoriaalisella alueella. 2. Paikallinen hajapesäkkeisyys ilmenee selkäytimessä useamman kuin kahden T2-painotteisen leesion perusteella tai 3. Selkäydinnestenäyte on positiivinen. (Sand 2015, Polman ym. 2011)

1.2.5 Kliinisesti eriytynyt oireyhtymä

Kliinisesti eriytyneen oireyhtymän (KEO) oireet esiintyvät MS-taudin alkuvaiheessa ja selittyvät keskushermoston demyelinisaatiolla. Jos potilaalla on viitteitä ainoastaan yksittäiseen pahenemiseen, eivätkä oireet täytä RRMS:n kriteereitä, luokitellaan se kliinisesti eriytyneeksi oireyhtymäksi. On kuitenkin todennäköistä, että KEO:ta sairastavat potilaat täyttävät RRMS:n kriteerit tulevaisuudessa. (O’Riordan ym. 1998, Kuhle ym. 2015)

1.2.6 Radiologisesti eriytynyt oireyhtymä

Radiologisesti eriytyneessä oireyhtymässä (REO) ei ole aikaisemmin havaittu MS-tautiin viittaavia neurologisia oireita, mutta MRI-kuvassa voidaan havaita leesioita. Leesioiden on oltava ovaalin muotoisia ja tarkasti rajautuneita. Kolme neljästä Barkhofin kriteeristä on täytyttävä. Barkhofin kriteereitä ovat yksi gadolinium-tehosteinen tai vähintään yhdeksän T2-painotteista leesiota, yksi jukstakortikaalinen, yksi infratentoriaalinen tai kolme periventrikulaarista leesiota. Viitteitä aikaisempiin demyelinaatiosta johtuviin neurologisiin oireisiin ei saa olla, eikä leesioita voida selittää millään muilla tekijöillä. (Barkhof ym. 1997)

1.3 MS-taudin patofysiologia

MS-taudin taustalla on useita tekijöitä. Niihin kuuluvat geneettinen alttius, epigeneettiset ja post-genomiset tekijät sekä ympäristötekijät. Tutkittuja ympäristötekijöitä ovat Epstein-Barr -virus, kemikaalit, tupakointi, ylipaino sekä D-vitamiini. (Oksenberg ym. 2010)

Immuunipuolustuksen häiriössä antigeenejä esittelevät dendriittisolut käynnistävät aksonien demyelinisaatioon johtavat tapahtumat. MS-tautia sairastavilla potilailla dendriittisolujen fenotyyppi on aktivoitunut solun CD83-pintaproteiinin ekspression kautta. Dendriittisolut indusoivat T-muistisolujen erilaistumista T-auttajasoluiksi (Th1 ja Th17) sytokiinien välityksellä. (Ifergan ym. 2008, Pashenkov ym. 2001, Serafini ym. 2006, Nuyts ym. 2013)

Dendriittisolujen erittämän interleukiini 12 läsnä ollessa erilaistumattomat CD4+ T-solut erilaistuvat interferoni- γ :a erittäviksi Th1-auttajasoluiksi. Interleukiini-23:n läsnä ollessa CD4+ T-solut erilaistuvat interleukiini 17:a erittäviksi Th17-auttajasoluiksi. Näiden sytokiinien erittyminen on haitallista immuunipuolustuksen häiriöissä. (Grigoriadis ym. 2015). On havaittu, että MS-tautiin yhdistetyistä yhden nukleotidin polymorfioista 30 % sijaitsee lähellä edellä mainittujen proinflammatoristen solujen sytokiinien ja signaalinvälitykseen liittyvien molekyylien koodittamaa geeniä (Sawcer ym. 2011), mutta löydöksen kliininen merkitys on epävarma (Grigoriadis ym. 2015). Muunneltuja MBP (*myelin basic protein*) -proteiineja sisältävien injektoiden antamisen jälkeen on todettu Th1-painotteisia immuunireaktioita sekä relapsien pahenemista (Bielekova ym. 2000).

Th1- ja Th17-solut läpäisevät veri-aivoesteen ja veri-selkäydinesteen plexus choroideuksessa (Calliope ym. 2015). T-muistisolut aktivoituvat periferiassa geneettisten ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta ja aiheuttavat tulehdusreaktion (Sospedra ym. 2005).

Makrofagit sekä ruskuaispussista erilaistuneet mikroglia aktivoituvat proinflammatoristen tekijöiden seurauksena, ja aiheuttavat happi- ja typpioksidiradikaalien välityksellä aksonivaurioita (Murphy ym. 2009, Kawanokuchi ym. 2008, Das Sarma ym. 2009). Terveissä hermosoluissa mikroglion liiallinen fagosytoosi on estetty, mutta sairaassa kudoksessa tilanne on päinvastainen (Neher ym. 2011). Neurotoksisten aineiden erittyminen yhdessä neuroprotektiivisten vaikutusten peittämisen kanssa johtavat demyelinisaatioon (Dendrou ym. 2015). Metabolinen stressi ja energiavaje estävät aksonien normaalin toiminnan. Ionikanavien kompensatoriset mekanismit pyrkivät ylläpitämään demyelinisoituneen neuronin normaalia ionitasapainoa, mutta yhdessä glutamaatin kertymisen kanssa tämä johtaa neuronaaliseen apoptoosiin tai nekroosiin. (Friesen ym. 2014).

T-lymfosyyttien lisäksi myös B-lymfosyytit aktivoituvat. Plasmasoluiksi erilaistuneet B-lymfosyytit tuottavat myeliinituppea vaurioittavia vasta-aineita, joita voidaan myös määrittää selkäydinnesteestä. B-lymfosyyttejä on erityisesti aivokalvoissa, aivoparenkymmissä sekä selkäydinnesteessä. (Frischer ym. 2009). B-lymfosyyttien aktivoitumismekanismeja ei tunneta, mutta on arveltu, että B-solut kypsyvät kaulan imusolmukkeissa ennen keskushermostoon kulkeutumista (Stern ym. 2014).

1.4 MS-taudin immunomodulatorinen hoito vuonna 2010

Ensilinjan hoito valitaan potilaskohtaisesti taudinkulun ja elämäntilanteen mukaan. Mikäli RRMS on erityisen aggressiivinen, Suomessa käytäntönä on aloittaa potilaalle suoraan fingolimodi-, alemtutsumabi- tai natalizumabilääkitys. Mitoksantronia voidaan harkita tilanteessa, jossa muista lääkevalmisteista ei ole apua. (MS-tauti, Käypä hoito – suositus 2015). Aikaisemmin PPMS-tautiin ei ole ollut tehokasta hoitoa, mutta okrelitsumabin käytöstä on saatu uusia lupaavia tutkimustuloksia (Hauser ym. 2015, Montalban ym. 2015). MS-taudin hoidossa käytettävien lääkkeiden pitkäaikaisista vaikutuksista ei ole olemassa tutkimusnäyttöä.

1.4.1 Beetainterferoni

Beetainterferoni on fibroblasteista erittyvä tyypin I interferoneihin kuuluva polypeptidi, jonka tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Interferonit ovat luontaisen immunitietin tärkeimpiä proteiineja. (Tsareva ym. 2016). On esitetty, että beetainterferonit heikentävät APC-solujen kykyä esitellä antigeenejä, inhiboivat T-lymfosyyttien jakautumista ja vähentävät proinflammatoristen sytokiiniinien tuotantoa (Hallal-Longo ym. 2007, Jiang ym. 1995). Veri-aivoesteen permeabiliteetti vähenee, sillä metalloproteiinaasien tuotto vähenee, adheesiomolekyylien, kemokiiniinien ja niiden reseptoreiden muodostuminen inhiboituu sekä Fas-molekyylien ekspressio lisääntyy (Teleshova ym. 2002). Näin ollen inflammatoristen solujen pääsy veri-aivoesteen läpi heikkenee. Lisäksi Fas-molekyylit herkistävät autoreaktiiviset T-solut apoptoosille (Hallal-Longo ym. 2007). Sytokiinitasapainon painottuminen proinflammatoriseen suuntaan voi johtaa regulatoristen T-solujen määrän ja funktion kasvuun (Tsareva ym. 2016).

Beetainterferonia on saatavilla kahta eri muotoa: Beetainterferoni-1a ja -1b. 1b:tä annostellaan joka toinen päivä 250 µg ihonalaisesti. 1a:tä annostellaan lihakseen 30 µg kerran viikossa tai

ihonalaisesti 22 tai 44 µg kolmesti viikossa. Torkildsen ym. on tehnyt vuonna 2015 systemaattisen katsauksen immunomodulatoristen lääkkeiden tehosta sekä haittavaikutusprofiilista. Tutkimukset osoittavat, että kaikki beetainterferonihoidot vähentävät pahenemisvaiheiden määrää 30–34 %. Lisäksi beetainterferoni-1a vähentää taudin aktiivisuuden riskiä potilailla, joilla on todettu kliinisesti eriytynyt oireyhtymä. Toisen pahenemisvaiheen ilmaantuminen viivästyy huomattavasti näillä potilailla, ja uusien leesioden muodostuminen vähenee. Beetainterferonilääkityksestä ei ole todettu olevan hyötyä PPMS-taudin hoidossa. (Torkildsen ym. 2015)

Beetainterferonien tyypillisimmät haittavaikutukset ovat flunssan kaltaiset oireet, kuten esimerkiksi kuume ja lihassäryt. Oireiden tulisi kuitenkin hävitä vuorokauden sisällä injektioista. Luuytimen toiminta voi heikentyä ja maksa-arvot nousta. Osalle potilaista kehittyy vasta-aineita lääkkeelle, jotka heikentävät hoitovastetta. Vasta-aineet on testattava potilaalta puolen vuoden välein kahden vuoden ajan. On havaittu, että vasta-aineiden muodostuminen on epätodennäköisempää lihakseen annosteltavalla beetainterferoni 1a:lla. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.2 Glatirameeriasetaatti

Glatirameeriasetaatti (GA) on synteettinen peptidi, joka muodostuu neljästä L-aminohaposta: alaniinista, lysiinistä, tyrosiinistä ja glutamiinihaposta, ja muistuttaa rakenteeltaan MBP-proteiinia (Lalive ym. 2011). GA:n vaikutus on yhdistetty tyypin II APC-solujen kehittymiseen sekä GA-spesifisten T-solujen aktivaatioon, minkä seurauksena erittyy anti-inflammatorisia sytokiineja. Sytokiinit läpäisevät veri-aivoesteen ja vähentävät inflammaatiota keskushermostossa. (Vieira ym. 2003, Weder ym. 2005). GA sitoutuu APC-solun pinnalle HLA II-molekyylisiin, ja näin ollen kilpailee MBP-solujen autoantigeenien kanssa (Haas ym. 2009). Tämän jälkeen aktivoituvat supresseivat CD8⁺ T-solut, ja niiden määrä kasvaa voimakkaasti (Tennakoon ym. 2006). GA mahdollistaa myös hermokudoksen kasvutekijöiden muodostumisen, joilla on hermokudosta suojaavia vaikutuksia (Tsareva ym. 2016).

Glatirameeriasetaattia annostellaan 20 mg ihonalaisesti päivittäin. Sen on todettu vähentävän vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrää 29 % sekä vähentävän gadolinium-tehosteisia MRI-muutoksia. 65 %:lle potilaista ilmaantuu paikallisia pistosoireita ja n. 15 %:lla todetaan systeemisiä sivuvaikutuksia, kuten kasvojen punoitusta, painon tunnetta rinnassa, palpitaatiota tai ahdistusta.

Vakavin glatirameeriasetaatin sivuvaikutus on lipoatrofia, joka jää pysyväksi. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.3 Teriflunomidi

Teriflunomidin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta sen on esitetty vaikuttavan jakautuviin lymfosyytteihin estämällä mitokondriaalisen entsyymin dihydro-orotaattidehydrogenaasin (DHODH) toimintaa. Entsyymi on tärkeä *de novo* pyrimidiinisynteesissä, ja synteesin vähenemisen seurauksena T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio estyy. (Bar-Or ym. 2014)

Teriflunomidia otetaan 14 mg suun kautta tablettina päivittäin. Lumelääkkeeseen verrattuna teriflunomidi vähensi vuosittaisia pahenemisvaiheita 31–36 %, toiminnanvajausta 26–27 % ja gadoliniumtehosteisia muutoksia 80 %. Potilaat, joilla oli diagnosoitu KEO, toinen pahenemisvaihe viivästyi merkittävästi ja uusien MRI-muutosten määrä vähentyi. (Torkildsen ym, 2015)

Teriflunomidin tyypillisiä haittavaikutuksia ovat hengitystie- ja virtsatieinfektiot, puutuminen, pahoinvointi ja ripuli, hiusten oheneminen, alaniiniaminotransferaasin nousu, leukosyyttien lasku sekä verenpaineen nousu. Erityisesti alaniiniaminotransferaasin nousun seuraaminen hoidon aikana on suositeltavaa. (Torkildsen ym, 2015)

1.4.4 Dimetyylifumaraatti

Dimetyylifumaraatin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta se on yhdistetty lymfosyyttien vähenemiseen solujen erilaistumisen välityksellä. Kun Th1-auttajasolu muuttuu Th2-soluksi, interleukiinien IL-4, IL-5 ja IL-10 määrät kasvavat, mikä johtaa aktivoituneiden T-solujen apoptoosiin (Treumer ym. 2003). Intraselulaaristen adheesiomolekyylien määrä vähenee, jolloin aktivoituneiden T-solujen pääsy veri-aivoesteeseen läpi vaikeutuu (Kim ym. 2015). Tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatti sekä sen metaboliatuote, monometyylifumaraatti, aktivoivat myös transkriptioreittejä, jotka säätelevät detoksifioivien entsyymien geenien ilmentymistä. Geenin aktivoitumisen seurauksena glutationin, tärkeän antioksidantin, määrä solun sisällä kasvaa, jolloin oksidatiivisen stressin aiheuttama kudostuho vähenee. (Scannevin ym 2012)

Dimetyylifumaraatti otetaan kahdesti päivässä 240 mg:n annoksina suun kautta. Lumelääkkeeseen verrattuna dimetyylifumaraatin on todettu vähentävän vuosittaisia pahenemisvaiheita 44–53 %, toiminnanvajausten kehittymistä 22–32 % ja gadoliniumtehosteisia muutoksia 75–94 %. Uudet T2-painotteiset muutokset vähenivät 36 %. (Torkildsen ym. 2015)

Dimetyylifumaraatin haittavaikutuksia ovat punastuminen, pahoinvointi, ripuli sekä vatsakivut. Valkosolujen määrä voi laskea ja maksaentsyymit voivat kohota, minkä takia säännölliset verikokeet ovat aiheellisia. Yhdellä dimetyylifumaraattihoitoa saaneella JC-viruspositiivisella potilaalla on myös todettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). PML on tavattu aikaisemmin psoriasista tai aaltomaisesti etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu fumaraattiestereillä. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.5 Fingolimodi

Fingolimodi fosforyloituu fingolimodifosfaatiksi kehossa, joka sitoutuu sfingosiini-1-fosfaattireseptoreihin (S1P). Tärkein sfingosiinireseptori on sfingosini1P1-reseptori (S1P1). (Pham ym. 2008). Kun fingolimodifosfaatti sitoutuu S1P1-reseptoriin, reseptori siirtyy solun sisäpuolelle ja hajoaa lymfosyytissä. Reseptorin hajoamisen seurauksena lymfosyytit asettuvat perifeerisiin imukudoksiin, eivätkä autoreaktiiviset T-solut pääse keskushermostoon (Chiba ym. 1998).

Fingolimodi otetaan kerran päivässä 0,5 mg:n kapselina. Tutkimukset osoittavat, että kyseisellä annoksella vuosittaiset pahenemisvaiheet vähenevät 48–55 %, toiminnanvajausta 25–30 % ja gadolinium-tehosteiset leesiot >50 %. (Torkildsen ym. 2015)

Yleisimpiä fingolimodin sivuvaikutuksia ovat ylähengitysteiden infektiot, päänsärky, yskä, ripuli sekä selkävaikeudet. Kun potilaat saavat ensimmäisen annoksen, on heidät ohjattava EKG-seurantaan kuudeksi tunniksi lääkkeen antamisen jälkeen, sillä fingolimodi voi aiheuttaa sydänoireita, kuten bradykardiaa. Harvinaisempia sivuvaikutuksia ovat kohonneet maksa-arvot sekä makulaturvotus silmissä, joiden seuraaminen 3 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.6 Natalitsumabi

Natalitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää inflammatoristen solujen pääsyn veri-aivoesteen läpi keskushermostoon. Leukosyyttien pinnalla olevien $\alpha 4$ -integriinien kiinnittyminen ligandeihin estyy, jolloin aktivoituneet lymfosyytit eivät kykene kiinnittymään endoteeliin, eivätkä näin ollen pääse keskushermostoon. Lymfosyyttien määrä periferiassa nousee natalitsumabin vaikutuksesta. (Lycke, 2015)

Natalitsumabi annostellaan suonensisäisesti 300 mg:n infuusiona neljän viikon välein. Tutkimusten mukaan natalitsumabi vähentää vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrää 68 %, toiminnanvajausta 54 % sekä gadolinium-tehosteisia leesioita yli 90 %. Natalitsumabi on yleisesti hyvin siedetty, mutta sen käyttöön liittyy kohonnut PML:n riski. Potilailla, joilla JC-viruksen vasta-ainetestin on negatiivinen, PML-riski on hyvin pieni ($<0,09/1000$). JCV-positiivisilla potilailla PML-riski kohoaa kahden vuoden jälkeen lääkkeen aloittamisesta. Onkin suositeltavaa, että JCV-positiivisten potilaiden lääke vaihdetaan kahden vuoden natalitsumabi-hoidon jälkeen. Toisaalta matala JC-virusindeksi ($<1,5$) mahdollistaa joissain tapauksissa lääkkeen käytön jatkamisen. JC-negatiiviset potilaat tulisi testata kuuden kuukauden välein. (Torkildsen ym. 2015)

Natalitsumabia vastaan voi myös muodostua vasta-aineita, jotka heikentävät lääkkeen tehoa. Vasta-aineet muodostuvat ensimmäisen 12 kuukauden aikana hoidon aloittamisesta, minkä vuoksi ne tulisi testata kuuden kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.7 Alemtutsumabi

Alemtutsumabi säätelee vasta-ainevälitteistä ja komplementtivälitteistä solutuhoa sekä apoptoosia. Vasta-aineen sitoutuminen CD52-epitooppiin aktivoi komplementtijärjestelmän proteiineja ja tehostaa soluvälitteistä immuunipuolustusta (Hale, 2001). Vaikutusta apoptoosiin ei täysin tunneta, mutta epäillään, että vasta-aineet lisäävät tyrosiinin fosforylaatiota ja täten estävät solujen kasvua (Rowan ym. 1998). Toinen vaihtoehto on, että alemtutsumabi aktivoi kaspaseja 3 ja 8 (Nückel ym. 2005), joista erityisesti kaspasi 8 aloittaa solukuoleman (Jones ym. 2001). Terapeuttisten vaikutusten arvellaan aiheutuvan lymfosyyttien määrän vähenemisestä sekä uudelleen muodostumisesta, mikä viivästyttää taudin etenemistä (Dubey ym. 2015).

Alemtutsumabi annostellaan suonensisäisenä infuusiona. Aloitusannos on 12 mg päivässä viiden peräkkäisen päivän ajan. Toinen annos annetaan 12 kuukauden päästä aloitusannoksesta, 12 mg päivässä kolmen päivän ajan. Tarvittaessa uudet annokset voidaan antaa aina 12 kuukauden päästä edellisestä annoksesta. Alemtutsumabi lisää sekundaaristen autoimmuunitautien riskiä, minkä vuoksi kuukausittaiset veri- ja virtsakokeet ovat suositeltavia 4 vuotta viimeisestä alemtutsumabiannoksesta. Muita haittavaikutuksia ovat pistosoireet, ylähengitysteiden infektiot sekä virtsatieinfektiot. (Torkildsen ym. 2015)

Verrattuna beetainterferoni-1a:han (44 µg kolmesti viikossa), alemtutsumabi vähensi vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrää 49–55 %, toiminnanvajausta 30–42 % ja gadolinium-tehosteisia muutoksia 61–63 %. (Torkildsen ym. 2015)

1.4.8 Mitoksantroni

Mitoksantroni on antrasykliinijohdannainen sytostaatti, joka reagoi DNA:n kanssa. Sen vaikutus kohdistuu jakautuviin immuunipuolustuksen soluihin, mikä johtaa lymfosyyttien, makrofagien sekä muiden antigeeniä esittelevien solujen apoptoosiin. Mitoksantronia käytetään aggressiivisen aaltomaisen MS-taudin hoidossa, ja tutkimusten perusteella se vähentää pahenemisvaiheiden määrää 60–70 % sekä hidastaa taudin etenemistä. (Torkildsen ym. 2016)

Mitoksantronin sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, heikotus, hiustenlähtö sekä kuukautiskierron häiriöt. Myös sydäntoksisia sekä teratogeenisia vaikutuksia on havaittu, minkä vuoksi mitoksantronin maksimiannos on yhteensä 120–140 mg/m², eikä sitä voi käyttää raskauden aikana. (Torkildsen ym. 2016)

2. TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Viiden vuoden retrospektiivisessä seurantatutkimuksessa aineistona käytettiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin vuonna 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden sairaskertomuksia. Potilaiden vointia seurattiin sairaskertomuksista 31.12.2014 saakka. Kriteerinä oli, että potilaalle oli asetettu McDonaldin kriteerit täyttävä ICD10-luokituksen mukainen MS-diagnoosi (G35). 49 potilaan aineistosta G35-diagnoosi todettiin 46:lla. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät ne potilaat, jotka olivat joskus osallistuneet MS-taudin hoitoon käytettävien lääkkeiden tutkimukseen tai joille ei ollut aloitettu lääkitystä. Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle rajattiin ne potilaat, joilla todettiin primaaristi progressiivinen tautimuoto, tai joiden potilastiedot olivat kerättävän aineiston osalta puutteelliset.

2.2 Menetelmät

Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin Uranus-tietokannasta kunkin MS-potilaan osalta sukupuoli, 2010–2014 toteutuneiden seurantakäyntien EDSS-pisteet, lääkkeen nimi, aloitusajankohta, lopetusajankohta sekä mahdollisen lopetuksen syy. EDSS-pisteillä (*expanded disability status scale*) kuvataan taudin etenemistä 0,5 numeron välein asteikolla 0-10 neurologisen statuksen, liikkumiskyvyn sekä apuvälineiden käytön mukaan (Meyer-Moock, 2014). 0 kuvaa normaalia neurologista statusta ja 10 kuolemaa. Kultakin potilaalta kerättiin lisäksi tieto ensioireesta, ensioireikä sekä diagnoosivuosi, joiden perusteella laskettiin diagnoosiviive. Ensioireet jaoteltiin optikusneuriittiin, aivorunkotasosiin oireisiin, sensorisiin oireisiin sekä motorisiin oireisiin, joiden jakautumista naisten ja miesten välillä tarkasteltiin.

Lopetukseen johtavia syitä voivat olla esimerkiksi lääkkeen tehottomuus, sivuvaikutukset, vasta-aineiden kehittyminen, raskaus, raskauden suunnittelu, JC-viruspositiivisuus tai taudin vähäinen aktiiviteetti. Lääkeaineen tehottomuudella tarkoitettiin tilannetta, jossa potilaan oireet pahenivat (lääkäriin toteama pahenemisvaihe) tai magneettikuvassa havaittiin muutoksia enenevässä määrin. Lääkkeen lopetukseen johtavia sivuvaikutuksia voivat olla esimerkiksi flunssan kaltaiset oireet, lipoatrofia, iho-oireet, pistosreaktiot ja infektiot. Osalle MS-potilaista voi kehittyä vasta-aineita

käytetylle lääkkeelle. Myös muut esille tulleet lääkärin toteamat esteet lääkehoidon jatkamiselle otettiin huomioon lopetussyytä tutkittaessa.

Lääkkeiden aloitus- ja lopetusajankohtien perusteella määritettiin lääkkeiden käyttöjaksojen ja lääketaukojen pituudet sekä päivinä että vuosina. Lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin kunkin MS-potilaan kohdalla jaksoittain sekä yhteensä koko aineistossa.

3. TULOKSET

3.1 Aineiston valinta ja kuvaus

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella diagnosoitiin 46 MS-tautia vuonna 2010, joista RRMS todettiin 43 potilaalla. Kolmella potilaalla todettiin PPMS. Kahdeksan potilasta rajattiin tutkimuksen ulkopuolelle aikaisemman lääketutkimuksen vuoksi, ja yhdeksällä potilaalla ei aloitettu lääkehoitoa lainkaan. Yksi rajattiin aineiston ulkopuolelle puuttuvien tietojen vuoksi. Edellä mainittujen rajausten jälkeen tutkimusaineistoon valikoitui 25 potilaan kohortti (Taulukko 1).

Taulukossa 2. on kuvattu ensioireiän, diagnoosi-ian sekä diagnoosiviiveen keskiarvo, mediaani, minimi- ja maksimi-arvot. Diagnoosiviive ilmoitetaan vuosissa. Aika potilaan ensimmäisistä oireista asetettuun diagnoosiin oli keskimäärin 2.72 vuotta ja maksimissaan 21 vuotta.

Taulukko 1. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden poissulkukriteerit ja valikoituminen tutkimukseen

		%
Aineistoon valitut potilaat	25	54.3
Poissulkukriteerit		
ei lääkitystä	8	17.4
puuttuvat tiedot	1	2.2
lääketutkimus	9	19.6
PPMS	3	6.5
Yhteensä	46	100

Taulukko 2. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden (N=25) ensioireikä, diagnoosi-ikä ja diagnoosiviive vuosina (v)*

	ensioireikä	diagnoosi-ikä	diagnoosiviive (v)
keskiarvo	31.96	34.68	2.72
mediaani	33.00	36.00	1.00
minimi	16.00	17.00	0.00
maksimi	45.00	46.00	21.00

* aika ensioireista diagnoosiin

Taulukossa 3. on esitelty oireiden jakaantuminen lokalisaaation ja sukupuolen perusteella. Ensioireiden lokalisaaatio jaoteltiin sen mukaan, esiintyivätkö ne näköhermossa, aivorungossa, sensorisessa hermostossa vai motorisessa hermostossa. Naisilla yleisimmät ensioireet olivat aivorunko-oireet, kun taas miehillä näköhermo-oireet olivat yleisempiä. MS-potilaiden sukupuolijakaumassa naisten osuus oli 72 % ja miesten 28 %. Yleisin ensioire koko aineistosta oli optikusneuriitti (32 %).

Taulukko 3. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden ensioireet ja niiden sukupuolijakauma

ensioire		sukupuoli		yhteensä
		nainen	mies	
optikusneuriitti	lukumäärä	4	4	8
	% ensioire	50.0	50.0	
	% sukupuoli	22.2	57.1	
	% kaikista	16.0	16.0	32.0
aivorunko	lukumäärä	6	1	7
	% ensioire	85.7	14.3	
	% sukupuoli	33.3	14.3	
	% kaikista	24.0	4.0	28.0
sensorinen	lukumäärä	4	2	6
	% ensioire	66.7	33.3	
	% sukupuoli	22.2	28.5	
	% kaikista	16.0	8.0	24.0
motorinen	lukumäärä	4	0	4
	% ensioire	100.0	0.0	
	% sukupuoli	22.2	0.0	
	% kaikista	16.0	0.0	16.0
yhteensä	lukumäärä	18	7	25
	%	72.0	28.0	

3.2 Aineistossa käytetyt lääkkeet

Taulukko 4. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden käyttämät lääkkeet jaksoittain

	1. jakso		2. jakso		3.jakso		4.jakso		5. jakso	
	N=25	%	N=17	%	N=10	%	N=2	%	N=2	%
Avonex	7	28.0	2	11.75	2	20.0	0	0	0	0
Avonex pen	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
Aubagio	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50.0
Betaferon	6	24.0	0	0	0	0	0	0	0	0
Copaxone	3	12.0	5	29.4	4	40.0	1	50.0	0	0
Gilenya	0	0	2	11.75	1	10.0	1	50.0	1	50.0
Rebiff 22	7	28.0	1	5.9	1	10.0	0	0	0	0
Rebiff 44	0	0	5	29.4	1	10.0	0	0	0	0
Tecfidera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tysabri	2	8.0	1	5.9	1	10.0	0	0	0	0
Lemtrada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Taulukossa 4. on kuvattu käytetyt lääkkeet jaksoittain ja taulukossa 5. lääkkeiden käyttö kokonaisuudessaan. Aloituspäälääkkeinä käytetyimmät olivat Avonex (28.0 %, N=7), Rebiff 22 µg (28.0 %, N=7) ja Betaferon (24.0 %, N=6), jotka kuuluvat beetainterferoneihin. Toisessa lääkejaksossa esille nousivat glatirameeriasetaatteihin kuuluva Copaxone (29.4 %, N=5) sekä Rebiff 44 (29.4 %, N=5). Toisen lääkejakson joutui aloittamaan 17 potilasta (68 %), kun taas kolmannella jaksolla potilaita oli enää 10 (40 %). Potilaista 2 (8 %) jatkoivat lääkehoitoa neljanteen ja viidenteen jaksoon, ja kahdella potilaista tauti eteni niin aggressiivisesti, että ensimmäiseksi lääkkeeksi valittiin Tysabri (natalitsumabi).

Taulukko 5. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden käyttämät lääkkeet kaikissa lääkejaksoissa seurannan aikana

		%
Avonex	11	19.7
Avonex pen	1	1.8
Aubagio	1	1.8
Betaferon	6	10.7
Copaxone	13	23.2
Gilenya	5	8.9
Rebif 22	9	16.1
Rebif 44	6	10.7
Tysabri	4	7.1
yhteensä	56	100

Taulukosta 5. nähdään, että kaikista hoitojaksoista Copaxone ja Avonex olivat selvästi käytetyimpiä, sillä kaikista lääkejaksoista (N=56) Copaxone käsitti 24.6 % (N=13) ja Avonex 19.7 % (N=11).

Taulukko 6. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden lääkejaksojen kestot vuosina sekä lääketaukojen pituudet vuosina ja päivinä 1.1.2010-31.12.2014

	1. Jakso	2. Jakso	3. Jakso	4. Jakso	5. Jakso
Lääkityksen kesto vuosissa					
keskiarvo	2.2	1.5	1.0	1.4	0.09
mediaani	2.1	1.1	1.2	1.4	0.09
Tauon kesto vuosissa					
keskiarvo	0.20	0.54	0.14	0.12	
mediaani	0.041	0.082	0.21	0.12	
Tauon kesto päivissä					
keskiarvo	74.4	199.0	50.0	45.0	
mediaani	15.0	30.0	60.0	45.0	

Taulukossa 6. kuvataan kaikkien lääkkeiden jaksoittaisten käyttöaikojen sekä taukojen pituuksien keskiarvot sekä mediaanit. Ensimmäinen lääkejakso oli keskimääräisesti pisin (2.2 vuotta), kun taas kolmas jakso oli muita lääkejaksoja keskimääräisesti lyhyempi (1.0 vuotta). Seurannan päättyessä viides lääkejakso oli kestänyt 0.09 vuotta. Pisin lääketauko oli toisen ja kolmannen lääkejakson välissä (0.54 vuotta), kun taas neljännen ja viidennen jakson välissä tauon pituus oli keskimäärin 0.12 vuotta (45 päivää).

3.3 Immunomodulatoristen lääkkeiden lopetuksen syyt sekä vaikutus toimintakykyyn

Taulukko 7. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden käyttämien lääkkeiden lopetussyyt lääkejaksoittain

lopetussyy	1. jakso N=18	%	2. jakso N=15	%	3. jakso N=6	%	4. jakso N=1	%	yht. N=40	%
teho	7	38.8	3	20.0	3	50.0	0	0.00	13	32.5
sivuvaikutus	4	22.1	4	26.7	0	0.00	1	100.0	9	22.5
vasta-aineet	2	11.1	3	20.0	1	16.67	0	0.00	6	15.0
raskaus	1	5.6	3	20.0	1	16.67	0	0.00	5	12.5
raskauden suunnittelu	1	5.6	2	13.3	0	0.00	0	0.00	3	7.5
JCV	1	5.6	0	0.00	1	16.67	0	0.00	2	5.0
vähäinen aktiviteetti	1	5.6	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	2.5
muu syy	1	5.6	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	2.5

Taulukossa 7. esitellään lääkkeiden lopetussyyt tässä aineistossa. Suurin osa lääkkeen lopettamisesta johtui lääkkeen tehottomuudesta, joka oli suurin lopetussyy sekä ensimmäisessä (38.8 %, N=7) että kolmannessa (50.0 %, N=3) lääke-episodissa. Toisessa episodissa aikaisemmin kuvatut sivuvaikutukset (26.7 %, N=4) olivat yleisempiä kuin lääkkeen tehottomuus (20.0 %, N=3). Kaikista lääkelopetuksista tehottomuus kattoi 32.5 % (N=13) ja sivuvaikutukset 22.5 % (N=9). Muu lopettamiseen johtava syy oli lääkärin toteama munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 8. Pirkanmaalla v. 2010 diagnosoitujen MS-potilaiden aloitus- ja lopetus-EDSS -pisteet 1.1.2010-31.12.2014

EDSS	N=25	aloitus	lopetus
keskiarvo		1.60	1.52
mediaani		1.00	1.00
min		0.00	0.00
maks		6.50	5.50

Taulukossa 8 kuvataan lääkehoidon vaikutusta potilaiden toimintakykyyn EDSS-pisteillä mitattuna. Lääkehoidon aloitushetkellä EDSS-pisteiden keskiarvo oli 1.6, kun taas seurannan päättyessä 2014 vuoden lopussa keskiarvo oli 1.52. Sekä aloitus- että lopetuspisteiden mediaani oli 1.

4. POHDINTA

Tutkimuksen tärkein havainto oli toimintakyvyn säilyminen lähes ennallaan EDSS-pisteiden valossa arvioituna viiden vuoden seurannassa. Seurannassa potilaiden EDSS-pisteet pienenevät keskimäärin 0.08 yksikköä (5 %). Toisaalta lääkkeen vaihtaminen joko tehottomuuden tai sivuvaikutusten vuoksi oli yleistä, sillä yli puolet joutuivat aloittamaan toisen lääkkeen (N=17; 68 %) ja heistä 10 (59 %) aloitti vielä kolmannen lääkkeen (Taulukko 4). MS-potilaista 4 (8 %) oli jatkettava lääkehoitoa neljänteen ja viidenteen jaksoon, minkä seurauksena tehokkaan lääkkeen löytäminen on vienyt aikaa.

Lääkkeiden vaikuttavuudesta ja sivuvaikutuksista on tehty lukuisia tutkimuksia. Eräässä australialaisessa tutkimuksessa selvitettiin immunomodulatoristen lääkkeiden vaikutusta potilaiden elämänlaatuun, relapsien ilmaantumiseen sekä toimintakyvyn heikkenemiseen. Elämänlaatua arvioitiin HRQOL-mittarilla (*health-related quality of life*) sekä PDDS-pisteillä (*patient determined*

disease steps), joita voidaan käyttää EDSS-pisteiden korvaajana. Lisäksi tutkittiin viimeisen vuoden aikana ilmaantuneita, lääkärin toteamia, pahenemisvaiheita. 2276 potilaan aineistosta lähes puolella oli käytössä immunomodulatorinen lääke, mutta lääkkeillä ei havaittu yksiselitteisesti vaikutusta MS-potilaiden elämänlaatuun tai toimintakykyyn vuoden aikana. Niillä potilailla, jotka olivat käyttäneet lääkettä >12 kk, havaittiin 23.9 % vähemmän relapseja kuin niillä, joilla ei ollut käytössä immunomodulatorista lääkettä. (Jelinek ym. 2016)

Kuten tässäkin tutkimuksessa, eräässä suomalaisessa kohorttitutkimuksessa havaittiin lääkkeen tehottomuuden olevan yleisin lopetussyy (Järvinen ym. 2016). Kyseisen tutkimuksen aineistoon valikoituivat 1981–2010 diagnosoidut potilaat (N=1420). Omassa aineistossa tiedot oli kerätty vuoden aikana diagnosoitujen tapausten keskuudessa. Vaikka aineisto on verraten pieni, mahdollistaise yksityiskohtaisen tiedon keruun viimeisin diagnostisin kriteerein varmistettujen tapausten keskuudessa. Sairaskertomusmerkintöjen tarkkuus vaihteli, ja tulkintaa aiheuttivat erityisesti lääkkeiden lopetusajankohdat, jotka perustuivat arvioihin kirjausten päiväyksien välillä. Muut satunnaiset virhelähteet ovat seurausta aineiston keräämisestä potilastietokannasta. Virheiden pienentämiseksi tiedot kerättiin aluksi kirjallisesti, jonka jälkeen ne siirrettiin Excel-taulukoon. Näin ollen näppäilyvirheet sekä eri potilaiden tietojen sekoittuminen ovat epätodennäköisempiä.

Koska keskimääräiset EDSS-pisteet laskivat 5 % viiden vuoden aikana, voidaan arvioida lääkkeiden vaihdon yhteydessä kertyvien lääkkeettömien päivien vaikutuksen vähäisiksi. Lääketaukojen vähäinen merkitys tutkimuksessa aineistossa on potilaan kannalta tärkeä tieto, sillä esimerkiksi raskauden aiheuttamat lääkkeettömät päivät saattavat aiheuttaa pelkoa taudin etenemisestä ja näin ollen heikentää potilaan elämänlaatua. Aineiston keruussa kävi ilmi, että PSHP:n alueella MS-potilaiden adherenssi on hyvä. Ainoastaan yksi tutkittava jätettiin aineiston ulkopuolelle huonon hoitomyöntyvyyden ja näin ollen puutteellisten lääketietojen vuoksi. Eniten lääkkeiden vaihtoja tuottivat injisoitavat lääkkeet ja useat potilaat kokivat pistämisen epämiellyttävänä. Lääkkeen annostelumuodon vaikutusta adherenssiin pystytään vertaamaan tulevaisuudessa tablettimuotoisten valmisteiden yleistyttyä markkinoilla.

Eräässä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa selvitettiin MS-potilaiden adherenssia vuosina 2011–2013. Tutkimuksen perusteella yli 45-vuotiaat sitoutuivat hoitoon 13.7–18.6 % todennäköisemmin kuin nuoremmat MS-potilaat. Naisten sitoutuminen hoitoon oli 5.5 % alhaisempi kuin miesten. Tämän lisäksi adherenssiin vaikutti lääkkeen annostelu sekä samanaikainen masennus. Niiden MS-

potilaiden adherenssi oli 9.1 % heikompi, jotka olivat saaneet injisoitavista lääkkeistä sivuvaikutuksia. Masennus heikensi adherenssia 5.5 %. (Higuera ym, 2016). Tutkimuksen aineistossa havaittiin myös sukupuolten välisiä eroja ensioireissa. Naisilla aivorunkotasoiset oireet olivat selvästi yleisempiä kuin miehillä. Toisaalta MS-tauti on yleisempi naisilla (Kingwell ym. 2013), mikä näkyi myös tämän aineiston jakaumassa.

Niistä potilaista, joille lääkehoito aloitettiin, eniten rajoituksia aiheuttivat osallistuminen lääketutkimukseen. Immunomodulatoriset lääkkeet ovat verrattain uusia, eikä pitkäaikaista näyttöä kaikista lääkkeistä ole saatavilla. Tämä voisi selittää tutkimushankkeiden määrää ja MS-potilaiden osallistumista lääketutkimuksiin. MS-taudin harvinaisuuden vuoksi myös potilasmäärät ovat vähäisiä, mikä vaikuttaa aineiston otantaan.

Tutkimuksen perusteella herää kysymys, voisiko joillain potilailla siirtyä tehokkaampaan lääkitykseen jo taudin alkuvaiheessa, jotta voitaisiin välttyä turhilta lääke-episodeilta sekä hankalilta sivuvaikutuksilta. Tehokkaan lääkkeen löytyminen nopeammin voisi toisaalta myös parantaa potilaiden hoitomyöntyvyyttä ja lievittää pelkoa sairauden etenemisestä. Toisaalta kuitenkin tehokkaamman lääkehoidon aloittaminen voi heikentää muiden lääkkeiden tehoa sairauden edetessä, kuten eräässä dimetyylifumaraattitutkimuksessa todettiin (Miclea ym. 2016). Tutkimuksen mukaan dimetyylifumaraatin hoitovaste oli sitä heikompi, mitä tehokkaampi lääke aikaisemmin oli ollut käytössä.

Toisen ja kolmannen linjan lääkkeissä ongelmaksi muodostuvat vakavat sivuvaikutukset. Yksilöllisen taudinkuvan arviointi ja hoidon optimointi sen mukaisesti tuo lääkäreille haasteen tasapainottaa lääkkeiden tuomat hyödyt niiden mahdollisiin haittavaikutuksiin. Vastikään markkinoille tulleista lääkevalmisteista ei ole olemassa pitkän aikavälin tutkimusnäyttöä, joten hoidon vaikutuksia on vaikea arvioida. Ensimmäiseksi lääkkeeksi tulisi kuitenkin valita hyötyhaittasuhteeltaan edullisin vaihtoehto. Erityisesti PML:n riski tulisi kartoittaa potilaan hoitohistorian mukaisesti. Myös potilaan informointi on avainasemassa hoidon onnistumiselle. Potilaiden tulisi itse ymmärtää sairauden patofysiologiaa sekä lääkkeiden ja haittavaikutusten mekanismeja, minkä seurauksena hoidon tavoitteet muodostuisivat yhteistyönä. (Pardo ym. 2017)

Saksalaisessa katsauksessa todettiin kuitenkin lääkehoidon varhaisen vaiheen optimoinnin vähentävän palautumattomia muutoksia ja vähentävän taudin etenemisen riskiä. Tutkijat

suosittelivat toisen linjan lääkkeisiin (fingolimodi, natalitsumabi, alemtutsumabi) siirtymistä suoraan, mikäli jokin ensimmäisen linjan lääkkeistä (beetainterferoni, glatirameeriasetaatti, teriflunomidi ja dimetyylifumaraatti) osoittautuu tehottomaksi. (Ziemssen ym, 2015)

Tämän tutkimuksen havainnot tukevat olemassa olevaa kirjallisuutta. Myös tässä verrattain pienessä aineistossa lääkehoitojen sivuvaikutukset ja tehottomuus nousivat esille. Vaikka hoitomyöntyvyys on Pirkanmaan alueella hyvä, injisoitavat lääkkeet aiheuttavat useille potilaille ahdistusta ja heikentävät hoitoon sitoutumista, kuten aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu. Tablettimuotoiset valmisteet lienevät lisäävän potilaiden adherenssia tulevaisuudessa. Lääkevaihtojen turvaväleistä ei vielä ole riittävästi tutkimusnäyttöä, mutta tämän tutkimuksen perusteella lääkkeettömät päivät eivät olennaisesti heikennä hoidon vaikuttavuutta. Tulevaisuuden haasteita ja jatkotutkimuksen aiheita MS-taudin hoidossa ovat hoidon optimointi MS-taudin fenotyypin mukaisesti ja ensimmäisen linjan läkehoidolle reagoimattomien potilaiden tunnistaminen.

5. LÄHTEET

Airas. Demyelinaatiomuutokset aivojen magneettikuvauksessa sattumalöydöksenä – mitä kerron potilaalle? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2009;125(11):1201-7.

Bandari, Sternaman, Chan, ym. Evaluating risks, costs, and benefits of new and emerging therapies to optimize outcomes in multiple sclerosis. J Manag Care Pharm 2012;18(9):1-17.

Barkhof, Filippi, Miller ym. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997;120(11):2059-2069.

Bar-Or, Pachner, Menguy-Vacheron ym. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. Drugs. 2014;74:659–74.

Bielekova, Goodwin, Richert ym. Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat Med 2000;6:1167–1175.

Blozik, Rapold, Eichler ym. Epidemiology and costs of multiple sclerosis in Switzerland: an analysis of health-care claims data, 2011–2015. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017;13:2737-2745.

Chiba, Yanaqava, Masubuchi ym. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol* 1998;160(10):5037-5044.

Clyde ja Markowitz. The current landscape and unmet needs in multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):S211-218.

a. Confavreux ja Vucusic. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129(3):606-616.

b. Confavreux ja Vukusic. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:595-605

Confavreux, Vukusic, Moreau ym. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:1430-1438.

Das Sarma, Ciric, Marek, ym. Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and upregulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation* 2009;6:14.

Dendrou, Fugger ja Friese. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol*. 2015;15(9):545-558.

Dubey, A Cano ja Stuve. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis – role of alemtuzumab. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:2405-241. Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.

Friese, Schattling ja Fugger. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neur*. 2014;10:225-238.

Frischer, Bramow, Dal-Bianco ym. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–1189.

Grigoriadis ja Van Pesch. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Europ J of Neur* 2015;22(2):3-13.

Haas, Korpö, Balint ym. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;216:113-117.

Hale. The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 2001;3:137–143.

Hallal-Longo, Mirandola, Oliveira ym. Diminished myelin-specific T cell activation associated with increase in CTLA4 and Fas molecules in multiple sclerosis patients treated with IFN-beta. *J Interferon Cytokine Res* 2007;27:865-873.

- Hauser, Comi, Hartung ym. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, doubleblind, Phase III OPERA I and II studies. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;23(S11):61-62.
- Higuera, Carlin ja Anderson. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *JManag Care Spec Pharm* 2016;22(12):1394-1401.
- Ifergan, Kebir, Bernard ym. The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain* 2008; 131:785–799.
- Jelinek, George, Weiland ym. Medication use in a large international sample of people with multiple sclerosis: associations with quality of life, relapse rate and disability. *Neurological Research* 2015;37(8):662-73.
- Jiang, Milo, Swoveland ym. Interferon beta- 1b reduces interferon gamma-induced antigen-presenting capacity of human glial and B cells. *J Neuroimmunol* 1995;61:17-25.
- Jones, Ganeshaguru, Virchis ym. Caspase 8 activation independent of Fas (CD95/APO-1) signaling may mediate killing of B-chronic lymphocytic leukemia cells by cytotoxic drugs or gamma Radiation. *Blood* 2001;98:2800–2807.
- Järvinen, Holmberg, Sumelahti. Injectable Disease Modifying Agents in Multiple Sclerosis: Pattern of Medication Use and Clinical Effectiveness. *Neurol Int.* 2016 Sep 30;8(3):6513. eCollection 2016 Sep 30.
- Kawanokuchi, Shimizu, Nitta ym. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol* 2008;194:54–61.
- Kidd, Carey, Mold ym. A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life. *PLoS ONE* 12(10): e0185931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185931>
- Kim, Zandoná, Kim SH ja Kim HJ. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neurology* 2015;11(1):9-19.
- Kingwell, Marriott, Jetté ym. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.
- Kornek, Storch, Weissert ym. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *Am. J. Pathol.* 2000;157:267-276.
- Kuhle, Disanto, Dobson ym. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicenter study. *Mult Scler Jour* 2015;21(8):1013-1024.
- Kutzelnigg, Lucchinetti, Stadelmann ym. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(11): 2705–2712.

- Lalive, Neuhaus, Benkhoucha ym. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: Emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011;25:401-414.
- Lassman, van Horssen ja Mahad. Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:647-656.
- Lassmann, Brück ja Luccinetti. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology* 2007;17(2):210-218.
- Lublin, Reingold, Cohen ym. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014;83:278–286.
- Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating mechanisms and clinical outcomes. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2015;8(6):274-293.
- Meyer-Moock, Feng, Maeurer, Dippel ja Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;25;14:58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58.
- Miclea, Leussink, Hartung, Gold ja Hoepner. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. *J Neurol* 2016;263(8):1626-1632.
- Montalban, Hemmer, Rammohan ym. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis - results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21(S1):781-782.
- MS-tauti (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 13.12.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Murphy, Lalo, Lynch, ym. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun* 2010;24:641–651.
- Neher, Neniskyte, Zhao ym. Inhibition of microglial phagocytosis is sufficient to prevent inflammatory neuronal death. *J Immunol.* 2011;186(8):4973-4983.
- Nuyts, Lee, Bashir-Dar, Berneman, Cools. Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Mult Scler* 2013;19:995–1002.
- Nückel, Frey, Röth ym. Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2005;514(2-3):217-224.
- O’Riordan, Thompson, Kingsley ym. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998;121(3):495-503.

Oksenberg ja Baranzini. Multiple sclerosis genetics – is the glass half full, or half empty? *Nat Rev Neurol* 2010;6:429–437.

Pardo ja Jones. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol* 2017;264:2351–2374.

Pashenkov, Huang, Kostulas ym. Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid. *Brain* 2001;124:480–492.

Pham, Okada, Matloubian ym. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity* 2008;28(1):122-133.

Polman, Reingold, Banwell ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292-302.

Rowan, Tite, Topley ym. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) mediates growth inhibition in human B- and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD52-deficient cells. *Immunology* 1998;95(3):427-436.

Rovaris, Confavreux, Furlan ym. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology* 2006;5:343-354.

Sand, Krieger, Farrell ym. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal* 2014;20:1654-1657.

Sand. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193-205.

Sawcer, Hellenthal, Pirinen ym. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214–219.

Scannevin, Chollate, Jung ym. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341:274-284.

Serafini, Rosicarelli, Magliozzi, ym. Dendritic cells in multiple sclerosis lesions: maturation stage, myelin uptake, and interaction with proliferating T cells. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(2):124-41.

Sospedra ja Martin. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683–747. stage, myelin uptake, and interaction with proliferating T-cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:124–141.

Stern, Yaari, Vander Heiden ym. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:248ra107.

Teleshova, Pashenkov, Huang ym. Multiple sclerosis and optic neuritis: CCR5 and CXCR3 expressing T cells are augmented in blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol* 2002;249:723-729.

Tennakoon, Mehta, Ortega ym. Therapeutic induction of regulatory, cytotoxic CD8+ T cells in multiple sclerosis. J immunol 2006;176:7119-7129.

Torkildsen, Myhr ja Bø. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. Eur J Neurol 2015; 23:18-27.

Treumer, Zhu, Gläser ym. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. J Invest Dermatol 2003;121(6):1383-1388.

Tsareva, Kulakova, Boyko ja Favorova. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. Pharmacogenetics and Genomics 2016;26:103-115.

Tullman. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. Am J Manag Care 2013;19(2):15-20.

Weder, Baltariu, Wyler ym. Clinical and immune responses correlate in glatiramer acetate therapy of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2005;12:869-878.

Vieira, Heystek, Wormmeester ym. Glatiramer Acetate (Copolymer-1, Copaxone) Promotes Th2 Cell Development and Increased IL-10 Production Through Modulation of Dendritic Cells. J Immunol 2003;170:4483-4488.

Ziemssen, De Stefano, Sormani, Van Wijmeersch, Wiendl ja Kieseier. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015;4(5):460-469.